

JARI KELLOKOSKI

Professori, suu- ja leukakirurgia
Kuopion yliopistollinen sairaala, Itä-Suomen yliopisto

LEO NISKANEN

LT, dosentti
Sisätautien, endokrinologian ja geriatrian erikoislääkäri
Yksikön päällikkö, Fimea

Lääkkeen aiheuttama LEUKALUUN OSTEONEKROOSI

Leukaluun osteonekroosi on haitta, joka liittyy luun hajoamista estävien lääkkeiden käyttöön. Huonokuntoinen hampaisto ja hampaistoon kohdistuvat kirurgiset toimenpiteet lisäävät sen riskiä. Siksi ennen bisfosfonaatti- tai denosumabihoitojen aloitusta pitäisi tarkistaa potilaan suun ja hampaiston kunto sekä tehdä tarvittavat toimenpiteet.

Bisfosfonaattihoitoon liittyvä leukaluuhun kohdistuva haitta, leukaluun osteonekroosi (osteonecrosis of the jaw, ONJ), kuvattiin ensimmäisen kerran vuonna 2003 (Marx 2003). Pahimmillaan ONJ huonontaa potilaan elämänlaatua huomattavasti, ja se voi kehittyä potilaan jokapäiväistä elämää eniten haittaavaksi vaivaksi.

Kliinisesti ongelma ilmenee useimmiten alaleuan alveoliharjannetta peittävän limakalvon haavaumana, joka ei umpeudu 8 viikon kuluessa. Yläleuassa ONJ on paljon harvinaisempi ja helpommin hoidettavissa, mikä todennäköisesti johtuu yläleukaluun erilaisesta rakenteesta. Limakalvon haavauma ei parane, koska sen alla on nekroottinen luusekvesteri (kuolioon mennyt luun osa).

Riski näyttää liittyvän erityisesti luun hajoamista estäviin hoitoihin. Samanlaisen kliinisen kuvan voi aiheuttaa myös denosumabi, joka ei ole bisfosfonaatti vaan liukoinen vasta-aine. Sekä bisfosfonaatteja että denosumabia käytetään osteoporoosin ja maligniteetteihin liittyvien luustomuutosten hoitoon. Vaikka lääkkeiden annokset ovat malignien tautien hoidossa huomattavasti suurempia kuin osteoporoosin hoidossa, ONJ:tä esiintyy myös osteoporoosin lääkehoidon yhteydessä.

Luustossa bisfosfonaatit sitoutuvat voimakkaasti luuston hydroksiapatiittikiteisiin estäen osteoklastien välittämää luun hajotusprosessia ja samalla uusiutumista. Lisäksi niillä oletetaan olevan myös osteoblastien toimintaan kohdistuvaa vaikutusta.

Leukaluun osteonekroosin riski näyttää liittyvän erityisesti luun hajoamista estäviin hoitoihin.



Patogeneesi on vielä arvoitus

Toistaiseksi on vielä selvittämättä ONJ:n patogeneesi sekä se, miksi osteonekroosi on paljon yleisempää leukaluissa kuin pitkissä luissa. *In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että leukaluun osteoklastit ottavat bisfosfonaatteja aktiivisesti sisäänsä jopa 2,5-kertaisesti verrattuna pitkien luiden osteoklasteihin (Vermeer ym. 2013).

Suun kautta annosteltavia bisfosfonaattia saaville ONJ kehittyy harvoin parin ensimmäisen hoitovuoden aikana, minkä vuoksi hoidon kesto on pyritty rajoittamaan. Parenteraalisesti annettaviin bisfosfonaatteihin ja denosumabiin liittyvät leukakomplikaatiot voivat kuitenkin ilmetä jo ensimmäisen lääkeannoksen jälkeen.

ONJ-potilaan oireisiin voi alkuvaiheessa kuulua pelkästään leuan alueen kipu, mutta luu voi paljastua täysin kivuttomastikin. Tyypillinen kliininen ilmentymä on paljastunut luun pinta, jonka ympärillä pehmytkudoksessa voi olla lievää turvotusta ja punoitusta. Ainakin denosumabiin liittyvät leuan luusekvesterit voivat muodostua ilman mitään edeltäviä oireita (Aghaloo ym. 2014).

Huonokuntoinen hampaisto lisää ONJ:n riskiä

Useimmiten osteonekroosi ilmenee hampaistoon kohdistuvan kirurgisen toimenpiteen, kuten hampaan poiston tai syvien ientaskujen puhdistamisen seurauksena. Leukaluun voi tosin paljastua ilman mitään altistavaa



Puolet potilaista joudutaan leikkaamaan useita kertoja.

tekijää. Terveellä ihmisellä tällainen kirurginen toimenpide on parantava, mutta luun hajoamista estävää lääkohoitoa saavalla potilaalla toimenpide voi johtaa luun nekrotisoitumiseen. Riskiä lisää huonokuntoinen hampaisto, jolloin syventyneiden ientaskujen tai juurenpään tulehduspesäkkeen kautta bakteereilla on valmis reitti luuhun.

Suurin osa leukaresektion vaativista ONJ-tapauksista on liittynyt parenteraalisesti annettaviin bisfosfonaatteihin. Omassa klinikassamme on kuitenkin jouduttu resekoimaan pelkästään alendronaattia saaneen potilaan alaleuasta 8 cm:n pala. Glukokortikoidi voi lisätä ONJ:n riskiä, mutta sekä olemassa olevan kirjallisuuden että oman kokemuksen perusteella pelkkä bisfosfonaatti tai denosumabi on riittävä taustatekijä.

Hampaatonkaan leuka ei ole turvassa, mikäli potilaalla on hammasproteesi. Proteesit aiheuttavat usein limakalvohaavaumia, joiden kautta bakteereille tarjoutuu pääsy luuhun.

Aiempi bisfosfonaattilääkitys ei ole ehdoton vastaihe hammasimplantille, mutta ONJ:n riski on aina arvioitava huolellisesti ja siitä on kerrottava potilaalle. Denosumabin tauotus ennen implantointia riittää ainakin teoriassa, mutta näyttöä tästä ei vielä ole. Tupakointi, diabetes tai mikä tahansa muu immunitaettia heikentävä sairaus tai lääkitys suurentavat edelleen ONJ:n riskiä.

Hoidossa voidaan tarvita useita leikkauksia

ONJ-potilaiden hoidon perusta on hyvä suuhygienia, jota tehostetaan klorheksidiinihuuhteluin. Diagnoosin

varmennettua leuka kuvannetaan aluksi panoraamatomografialla (OPTG), jossa ei alkuvaiheessa kuitenkaan näy mitään spesifiä muutosta.

Jos potilaalla on kipua tai turvotusta, käytetään tukihoidona suun alueen bakteeriflooraan kohdistettua antibioottilääkitystä. Mikäli vaste ei riitä, voidaan kokeilla luustoon paremmin tunkeutuvaa antibioottilääkitystä. Lääkityksen suunnittelussa on pidettävä mielessä myös sieni-infektion mahdollisuus (Aftimos ym. 2014).

Oireilun jatkuessa kuvantamista tarkennetaan kartiokeilatografialla (KKT), jolla saadaan tarkka kolmiulotteinen näkymä luun tilanteesta. Irtonaiset luusekvesterit poistetaan, mutta jos sekvesterointi jatkuu, on alue syytä eksploroida (tutkia) kirurgisesti. Tämä toimenpide voidaan lähes aina tehdä paikallispuudutuksessa, ja sen yhteydessä otetaan tarvittaessa bakteeriviljely ja luukudosta patologille diagnoosin varmentamiseksi. Leikkauksessa poistetaan luuta vertavuotavaan luukudokseen asti.

Leikkauksen ongelmana on, että vaikka luu vuotaisi verta, se voi silti olla osittain nekroosissa. Tällöin vuoto tulee pienistä verisuonista, joita vielä on jäljellä muutoin kuolleessa luukudoksessa. Tämän arvellaan olevan osasyynä siihen, että toimenpide joudutaan usein uusimaan kaksi tai kolmekin kertaa. Devitaalin ja vitaalin luun erottamiseksi on kokeiltu muun muassa preoperatiivista doksisykliinilääkitystä yhdistettynä UV-valoon (Assaf ym. 2013). Ajatuksena on hyödyntää lääkkeen fluoresoivaa ominaisuutta.

Jotta paraneminen ylipäättään on mahdollista, on paljaana oleva luu peitettävä vaskulaarisella pehmyt-

kudoskielekkeellä. Noin puolet potilaista saadaan oireetomaksi pitkäksi aikaa yhdellä leikkauksella. Puolet potilaista joudutaan kuitenkin leikkaamaan useita kertoja, ja silti voidaan päätyä vuosien kuluttua yleisanestesiassa tehtävään leukaresektioon.

Ennen luun hajoamista estävää lääkitystä tarvitaan hammaslääkärin arviointi

Kaikkien potilaiden, joille suunnitellaan luun hajoamiseen vaikuttavan lääkityksen aloittamista osteoporoosiin tai muuhun luuston sairauteen, tulisi käydä huolellisessa hampaiden ja suun terveydentilan tarkastuksessa. Tutkimus sisältää myös leukojen röntgenkuvauksen (OPTG). Mahdollisen infektiosaneerauksen tarve arvioidaan yksilöllisesti, jolloin otetaan huomioon sekä potilaan yleinen terveydentila että suun limakalvojen ja hampaiden tila.

Erityistä huomiota on kiinnitettävä sairauksiin ja lääkityksiin, jotka alentavat potilaan immunitettia ja lisäävät siten ONJ:n riskiä. Mitä suurempi riski on, sen radiokaalimpi täytyy hampaistosaneerauksen olla. Tämä voi tarkoittaa täysin oireettomienkin hampaiden poistoa tilanteessa, jossa hammas on juurihoidettu aiemmin, mutta paraneminen ei ole täydellistä röntgenkuvassa juuren kärjen alueella ja osteoporoosilääkkeenä on suuren ONJ-riskin lääke.

Suun kautta annettavaa bisfosfonaattia saavien potilaiden suun alueen kirurgiset toimenpiteet voidaan suorittaa perusterveydenhuollossa kohtalaisen turvallisesti vielä bisfosfonaattihoidon aloituksen jälkeenkin hoidon alkuvaiheessa. Näissäkin tapauksissa suositellaan konsultoimaan etukäteen keskussairaaloissa työskenteleviä suu- ja leukakirurgia. Hampaita poistettaessa tavoitteena on poistokuopan primääri peittäminen pehmytkudoskielekkeellä, mikä vaatii jonkin verran perehtyneisyyttä haavan käsittelyyn.

Laskimoon annosteltavia bisfosfonaatteja saavien potilaiden hampaiston hoidot on syytä suorittaa ennen lääkityksen aloittamista ja aina erikoissairaanhoidossa. Poikkeuksen muodostavat maligneja sairauksia potevat potilaat, joiden lääkityksen aloittamista ei voida viivyttää ilman, että perustaudin ennuste selvästi heikkenisi. Jos lääkitys on kuitenkin aloitettu, bisfosfonaatin keskeyttämisestä ei todennäköisesti ole enää hyötyä, koska lääkkeen puoliintumisaika luustossa on pitkä, tämän hetkisten arvioiden mukaan jopa 10 vuotta.

Denosumabin kohdalla käytännön suosituksena voidaan pitää sitä, että viimeisestä lääkemannoksesta on kulunut vähintään 2 kuukautta ennen kirurgisia toimenpiteitä (puoliintumisaika 28 vrk). Kirurgiset toimenpiteet on syytä ohjata erikoissairaanhoitoon suu- ja leukakirurgin tehtäviksi. ■

Kirjallisuutta

Aftimos V, ym. *Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw: A Study of 18 Cases Associated with Fungal Infection.* *Int J Dent* 2014; [Epub ahead of print].

Aghaloo T, ym. *Stage 0 Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab.* *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 702–16.

Assaf A, ym. *Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope®) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ).* *J Craniomaxillofac Surg* 2013; [Epub ahead of print].

Marx R. *Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic.* *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115–7.

Vermeer J, ym. *Jaw bone marrow-derived osteoclast precursors internalize more bisphosphonate than long-bone marrow precursors.* *Bone* 2013; 57: 242–51.

Kaikista ONJ-tapauksista suositellaan tehtäväksi ilmoitus epäillystä lääkkeen haittavaikutuksesta.

Lääkkeen haittavaikutuksesta ilmoittaminen Fimeaan:
www.fimea.fi > Oikopolut > Ilmoita haittavaikutuksista